


PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

1

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/66, 9/20, 9/28</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/39755</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. Oktober 1997 (30.10.97)</p>
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/01940</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 21. April 1997 (21.04.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 15 812.5 20. April 1996 (20.04.96) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; D-68298 Mannheim (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÖCKEL, Jörn [DE/DE]; Am Bächenbuckel 24/1, D-69118 Heidelberg (DE). GABEL, Rolf-Dieter [DE/DE]; Kurpfalzring 96, D-68723 Schwetzingen (DE). WOOG, Heinrich [DE/DE]; Linden- strasse 6, D-69514 Laudendach (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH; Patentabteilung, D-68298 Mannheim (DE).</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p> </div> </div>		
<p>(54) Title: ORAL PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING IBANDRONAT</p> <p>(54) Bezeichnung: ORALE PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNG ENTHALTEND IBANDRONAT</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to pharmaceutical compositions for oral application which contain ibandronat and are well tolerated, or a physiologically tolerated salt thereof in the form of an active ingredient. The form of administration consists of an inner section containing the active ingredient and surrounded by a coating, free of the active ingredient, in such a manner that the active ingredient is released rapidly.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Gegenstand der Erfindung sind gut verträgliche pharmazeutische Zusammensetzungen zur oralen Applikation enthaltend Ibandronat oder ein physiologisch verträgliches Salz davon als Wirkstoff, wobei die Darreichungsform aus einem wirkstoffhaltigen inneren Teil besteht, der von einer Wirkstoff-freien Hülle derart umgeben ist, daß eine schnelle Freisetzung des Wirkstoffes erfolgt.</p>		

BEST AVAILABLE COPY

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Orale pharmazeutische Zubereitung enthaltend Ibandronat

5

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zubereitungen von Ibandronat oder dessen physiologisch verträglichen Salze zur oralen Applikation, sowie Verfahren zu deren Herstellung.

Der Wirkstoff Ibandronasäure (1-Hydroxy-3-(N-methyl-N-pentyl)aminopropyl-1,1-diphosphonsäure) bzw. deren Salze (Ibandronate) gehören zur Klasse der Diphosphonsäuren, die vor allem von Interesse sind bei der Behandlung von Knochenerkrankungen und bestimmten Störungen des Calciumhaushalts, wie z.B. der Hyperkalzämie, Osteoporose, Tumorosteolyse oder Morbus Paget. Da zur Behandlung der erwähnten Erkrankungen diese Wirkstoffe häufig und über einen langen Zeitraum gegeben werden müssen, ist neben der intravenösen vor allem die orale Applikation anzustreben, da diese bei vielen Patienten auf eine höhere Akzeptanz trifft.

Die orale Behandlung wird jedoch grundsätzlich durch bekannte orale Verträglichkeitsprobleme der Diphosphonsäuren im allgemeinen erschwert. Es ist bekannt, daß Diphosphonsäuren bzw. deren physiologisch unbedenklichen Salze, und insbesondere Aminodiphosphonsäuren, zu Irritationen des oberen Gastrointestinaltrakts führen (Fleisch H, Bisphosphonates in Bone Disease, Herbert Fleisch, Bern 1993; S. 126 - 131). Dies trifft auch zu für Diphosphonate, die auch in relativ geringen Dosierungen von beispielsweise weniger als 50 mg pro Einzeldarreichungsform eingenommen werden. In WO 93/09785 wird darauf hingewiesen, daß beispielsweise der Wirkstoff Risedronat ([1-Hydroxy-2-(3-pyridinyl)-ethyliden]bis-phosphonat) zu Erosionen und Ulzerationen in den oberen Abschnitten des Verdauungstrakts führen kann. Verschiedene Literaturstellen weisen ferner auf gastrointestinale Unverträglichkeiten des Wirkstoffes Pamidronat (Dodwell D et al., Biochemical Effects, Antitumor Activity and Pharmacokinetics of Oral and Intravenous Pamidronate (APD) in the Treatment of Skeletal Breast Cancer, Br. J.

- Cancer 62, 496 (1990)) und Tiludronat (Reginster J Y, Efficacy and Tolerability of a New Formulation of Oral Tiludronate (Tablet) in the Treatment of Paget's Disease of Bone, J. Bone Miner. Res. 9, 615 - 619 (1994)) hin. Es ist auch bekannt, daß außerdem Motalitätsstörungen beim Schlucken der Tabletten auftreten können bzw. die einzunehmenden Tabletten wegen besonderer anatomischer Gegenheiten im Ösophagus (Speiseröhre) hängen bleiben. Dabei können eine Odynophagie oder auch ösophageale Strikturen entstehen. Dies ist häufig der Fall bei älteren Patienten oder bei Patienten, die infolge ihrer Erkrankung die erforderlichen Tabletten vorwiegend im Liegen einnehmen müssen.
- 10 Dementsprechend wurden zur Lösung dieser Probleme in der Fachwelt die Forderung aufgestellt, oral verfügbare Darreichungsformen grundsätzlich mit einem magensaft-resistenten Film zu überziehen, so daß der Wirkstoff erst nach der Passage durch den Magen freigesetzt wird, und somit Reizungen des Magens und der Speiseröhre vermieden werden. Beispielsweise werden in WO 95/08331 Darreichungsformen
- 15 beschrieben, mit denen das Irritationspotential von Alendronat und anderen Diphosphonaten bei oraler Applikation verringert werden kann.

- Aufgrund der beschriebenen oralen Unverträglichkeiten der Diphosphonate wurde bei einer Reihe dieser Wirkstoffe nach besser verträglichen Darreichungsformen gesucht. Dabei wurden insbesondere solche oralen Darreichungsformen entwickelt, die mit
- 20 magensaftresistenten Überzüge überzogen sind. Derartige Überzüge sind das Mittel der Wahl um die oberen Abschnitte des Gastrointestinaltrakts, insbesondere die Speiseröhre oder den Magen, vor unverträglichen Wirkstoffen zu schützen. Diese magensaft-resistenten Überzüge auf festen oralen Darreichungsformen lösen sich erst bei einem höheren pH-Wert ab ca. 5,5 auf, so daß im sauren Milieu des Magens, bei einem pH-
- 25 Wert weit unter 5,5 kein Wirkstoff aus der Darreichungsform abgegeben wird und somit der Magen vor Irritationen durch den Wirkstoff geschützt ist. Da kein Wirkstoff im Magen freigesetzt wird, kann gleichzeitig verhindert werden, daß es durch Reflux wirkstoffhaltigen Mageninhalts zu Ösophagitiden oder anderen Irritationen der Speiseröhre kommt. Folgerichtig wird in DE 59 005 517 (EP 0 421 921) eine magensaft-
- 30 resistente orale Darreichungsform für Pamidronat beschrieben, die geeignet ist, das

Risiko von Magenulzera zu reduzieren. WO 93/09785 schildert ferner eine solche Darreichungsform für Risedronat, WO 95/08331 für Alendronat und andere Diphosphonate.

Den möglichen Vorteilen der magensaftresistenten Darreichungsformen stehen eine Reihe von Nachteilen gegenüber. So kann bei diesen Arzneiformen die Resorption gegenüber den pH-unabhängig schnell freisetzenden Formen verringert sein oder die Resorption ist im Vergleich zu konventionellen Formen von wesentlich höherer Variabilität und damit die Therapiesicherheit beeinträchtigt oder in Frage gestellt. Daher besteht Bedarf an einer alternativen Darreichungsform für derartige Wirkstoffe, um die Nachteile der magensaftresistenten Formen zu umgehen, aber dennoch ausreichenden Schutz vor diesen auf die Magenschleimhaut aggressiv wirkenden Aminobisphosphonaten bieten zu können.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß im Falle des Wirkstoffes Ibandronat bereits dann eine verbesserte orale Verträglichkeit erzielt wird, wenn perorale Darreichungsformen derart mit einer Hilfsstoffschicht oder einem Film überzogen werden, daß sich der Wirkstoff in kurzer Zeit auflöst und entsprechend hohe lokale Konzentrationen des Wirkstoffes im Magen erzielt werden. Der sich beim Kontakt mit den Verdauungssäften auflösende Film ist vorzugsweise ein Überzug, der sich unabhängig vom pH-Wert auflöst. Das Aufbringen dieser Hilfsstoffschicht kann mit pharmazeutisch-technologisch üblichen Verfahren erfolgen. Obwohl diese Schicht nicht die Auflösung des Ibandronats im Magen verhindert, wurden in klinischen Studien überraschenderweise auch mit hochdosiertem Ibandronat keine signifikanten Nebenwirkungen beobachtet. Trotz der Tatsache, daß die Darreichungsformen mit einem den Wirkstoff schnell freisetzenden Film überzogen sind, kommt es beim Schlucken der Tabletten nicht zu Reizungen in der Speiseröhre und es treten keine Ösophagitiden auf. Dies ist insbesondere von Vorteil, da die erfindungsgemäßen Darreichungsformen auch von im Bett liegenden Patienten gut vertragen werden.

Erfindungsgemäß werden feste orale Zubereitungen von Ibandronat zur Verfügung gestellt, die aus einem wirkstoffhaltigen Kern bestehen, der mit einer wirkstoff-freien

Hilfsstoffschicht überzogen ist, die bei Kontakt mit Verdauungssäften entweder unabhängig vom pH-Wert in Lösung geht oder sich von der festen oralen Zubereitung ablöst. Hierdurch wird sichergestellt, daß die Arzneiform relativ schnell zerfällt und der Wirkstoff in kurzer Zeit freigesetzt wird, wodurch hohe lokale Konzentrationen des Wirkstoffes erzielt werden. Der Überzug kann durch Verfahren wie Filmcoating, Preßcoating, Dragierung, Verkapselung oder Mikroverkapselung aufgebracht werden. Die Freisetzung des Wirkstoffs aus den entsprechend überzogenen festen Darreichungsformen zur oralen Applikation, wie z.B. Filmtabletten, Dragees, Manteltabletten, Kapseln oder Mikrokapseln, erfolgt im Vergleich zu den magensaftresistenten Darreichungsformen beschleunigt. Erfindungsgemäß werden mindestens 30 % der enthaltenen Ibandronat-Dosis, bevorzugt aber mindestens 75 % und insbesondere mindestens etwa 85 % innerhalb der physiologischen pH-Bandbreite unabhängig vom pH-Wert schnell freigesetzt. Die Zeit, innerhalb der diese Prozentsätze in der Freisetzung erreicht werden, beträgt vorzugsweise weniger als etwa 2 Stunden, vorzugsweise weniger als 1 Stunde, besonders bevorzugt etwa 1 - 30 Minuten. Besonders bevorzugt beträgt die Freisetzung etwa 80 - 90 % innerhalb einer Zeit von bis zu 15 Minuten. Die Freisetzung des Wirkstoffes wird zweckmäßigerweise im Rahmen eines in vitro Versuches nach allgemein bekannten standardisierten Verfahren bestimmt.

Die schnelle Freisetzung des Wirkstoffes führt überraschenderweise trotz der dadurch entstehenden hohen lokalen Konzentration des Wirkstoffes (d.h. trotz hohem Wirkstoffgradienten) im Magen nicht zu den üblicherweise für Disphosphonsäure bekannten unerwünschten Nebenwirkungen wie oben beschrieben. Vielmehr wurde gefunden, daß trotz der raschen Freisetzung des Wirkstoffes das Problem des Auftretens gastrointestinaler Störungen völlig überraschend vermieden wird. Außerdem wurde beobachtet, daß bei den mit derartigen schnellsetzenden Darreichungsformen von Ibandronat behandelten Patienten deutlich weniger Fälle an Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen oder Diarrhöe zu beobachten waren, die sonst bei der Verabreichung von Aminobisphosphonaten beobachtet wurden.

Die im Sinne der vorliegenden Erfindung den Wirkstoff schnell freisetzenden Überzüge können auf alle geeigneten peroralen Darreichungsformen, wie Tabletten, Kapseln,

Dragees, Pellets, Granulate oder Pulver aufgetragen werden. Diese Darreichungsformen bestehen aus Mischungen von Wirkstoffen mit pharmazeutischen Hilfsstoffen oder aus reinen Wirkstoffen. Der Überzug kann mit verschiedenen pharmazeutisch üblichen Verfahren erfolgen. Geeignete Verfahren nutzen z.B. Dragieranlagen, Anlagen für das Filmcoating, Tablettenpressen für das Preßcoating, Kapselmaschinen oder Anlagen für das Mikroverkapseln, wie z.B. Einrichtungen zur Herstellung von Sprüherstarrungen und Sprüheinbettungen, Einrichtungen zur Herstellung von einfachen oder komplexen Koazervaten.

Als Filmbildner im Sinne der Erfindung kommen pharmazeutisch übliche oder physiologisch unbedenkliche Polymere in Frage. Filmbildner im Sinne der Erfindung stammen z.B. aus den Gruppen der Cellulosederivate, Dextrine, Stärken und Stärkederivate, Polymere auf Basis sonstiger Kohlehydrate und deren Derivate, natürliche Gummien wie Gummi Arabicum, Xanthane, Alginate, Polyacrylsäure, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, Polyvinylpyrrolidon, Polymethacrylate und deren Derivate (Eudragit[®]), Chitosan und dessen Derivate, Schellack und dessen Derivate. Neben diesen Filmbildnern können auch Substanzen aus der Stoffklasse der Wachse und Fette zur Herstellung erfindungsgemäßer Überzüge dienen.

Im Falle der Cellulosederivate kommen bevorzugt die löslichen Alkyl- oder Hydroxyalkylcellulose-Derivate in Frage, wie z.B. Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylhydroxyethylcellulose, Methylhydroxypropylcellulose oder Natriumcarboxymethylcellulose. In einer bevorzugten Ausführungsvariante der Erfindung kommt Methylhydroxypropylcellulose zum Einsatz. Als geeignete Filmbildner auf Cellulosebasis können die üblichen für pharmazeutische Zwecke geeigneten Cellulosederivate mit unterschiedlichem Substitutionsgrad und/oder unterschiedlichem Molekulargewicht, entsprechend einem unterschiedlichen Viskositätsgrad der wäßrigen Lösung, eingesetzt werden. Auch unlösliche Cellulosederivate wie z.B. Ethylcellulose können eingesetzt werden.

Im Falle der Polymethacrylate kommen kationische Copolymerisate von Dimethylaminoethylmethacrylat mit neutralen Methacrylsäureestern (Eudragit[®] E), Copoly-

merisate aus Acryl- und Methacrylsäureestern mit einem geringen Gehalt quartärer Ammoniumgruppen (in „Ammonio Methacrylate Copolymer Type A bzw. Type B“ USP/NF beschrieben, Eudragit® RL bzw. RS) und Copolymerisate von Ethylacrylat und Methylmethacrylat mit neutralem Charakter (in Form einer wäßrigen Dispersion, in
5 „Polyacrylate Dispersion 30 Per Cent“ Ph. Eur. beschrieben, Eudragit® NE 30 D) in Frage.

Auch der Einsatz von Filmbildnern, die üblicherweise zur Herstellung magensaft-resistenter Filme genutzt werden ist denkbar, solange z.B. durch geringe Schichtdicke des Auftrags oder andere Maßnahmen wie extrem hoher Anteil an Porenbildner o.a.
10 gewährleistet ist, daß der Wirkstoff aus der entsprechend überzogenen Darreichungsform wie oben beschrieben pH-unabhängig schnell freigesetzt wird. Als solche Filme können zum Einsatz kommen: Anionische Copolymerisate aus Methacrylsäure und Methylmethacrylat (in „Methacrylic Acid Copolymer, Type C“ USP/NF beschrieben, Eudragit® L bzw. S oder in Form der wäßrigen Dispersion Eudragit® L 30 D), saure
15 Cellulosederivate wie Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetattrimellitat und Methylhydroxypropylcellulosephthalat, Polyvinylacetatphthalat u.a..

Alle Filmbildner können prinzipiell sowohl einzeln, als auch in Gemischen von zwei oder mehreren Filmbildnern verwendet werden.

Die Filme können bei Bedarf zusätzliche Hilfsstoffe wie Weichmacher, Porenbildner,
20 Füllstoffe, Farbstoffe, Pigmente, Antischaummittel, Antiklebemittel u.a. enthalten.

Für das Preßcoating kommen erfindungsgemäß Polymere und die eventuell zusätzlich benötigten Hilfsstoffe in Frage, wie sie im vorangegangenen Abschnitt beschrieben wurden, soweit sie sich mit der Preßcoating-Technologie verarbeiten lassen. Zusätzlich sind im Sinne der Erfindung alle pharmazeutisch üblichen oder physiologisch
25 verträglichen Hilfsstoffe zu verwenden, die geeignet sind, beim Preßcoating eine geschlossene Hülle auf der zu umhüllenden Arzneiform zu erzeugen. Dazu gehören insbesondere Hilfsstoffe, wie sie für die konventionelle Tablettierung üblich sind, im speziellen Füllstoffe aus der Gruppe der Kohlehydrate wie Lactose, Saccharose, Glukose und andere Zucker, Mikrokristalline Cellulose, Stärken und Stärkederivate,

Zuckeralkohole wie z.B. Mannit, Sorbit, Xylit, anorganische Füllstoffe wie beispielsweise Phosphate, Carbonate. Neben den Füllstoffen können erfindungsgemäß andere Hilfsstoffe enthalten sein, wie sie zur Herstellung konventioneller Tabletten nötig sind, wie Bindemittel, Sprengmittel, Fließmittel, Formentrennmittel, Geschmackskorrigentien, 5 Pigmente und Farbstoffe.

Für die Dragierung können erfindungsgemäß prinzipiell alle Hilfsstoffe eingesetzt werden, die bereits zuvor beschrieben wurden. Zusätzlich können hier erfindungsgemäß spezielle Hilfsstoffe für die Dragierung eingesetzt werden wie Palatinit, Bentonit, Calciumsulfat als Füllstoffe, Polyethylenglykol oder Polyethylenglykolfettsäureester als 10 Trennmittel, kolloidale Kieselsäure als Trockenmittel und Strukturbildner, Magnesiumoxid als Einstreupulver, pharmazeutisch übliche oder physiologisch unbedenkliche Fette und Wachse als Glanzmittel.

Als Kapseln im Sinne der Erfindung kommen alle pharmazeutisch üblichen Kapseln in Frage wie z.B. Gelatinehartkapseln, Weichgelatinekapseln, Stärkekapseln. Die Kapseln 15 können mit Pulvern, Granulaten, Pellets oder Tabletten gefüllt sein. Generell ist die Abfüllung aller pharmazeutisch üblichen festen, flüssigen und halbfesten Zubereitungen in den erfindungsgemäßen Kapseln möglich.

Für die Mikroverkapselung des Wirkstoffs oder von Wirkstoffzubereitungen können erfindungsgemäß alle polymeren Filmbildner eingesetzt werden, die zuvor genannt 20 wurden. Die Polymere können dabei sowohl einzeln, als auch in Gemischen aus mehreren Polymeren, wenn nötig auch zusammen mit anderen Hilfsstoffen eingesetzt werden.

Nachfolgend soll die Erfindung durch Ausführungsbeispiele verdeutlicht werden, ohne sie darauf einzuschränken.

Der Wirkstoff Ibandronat wird beispielsweise in Mengen von 0,1 - 100 mg pro Einzeldosierungseinheit eingesetzt. Bevorzugt beträgt die Dosierung mindestens etwa 1 mg, 5 25 mg, 10 mg oder 20 mg als untere Grenze für die Wirkstoffmenge in der Einzeldarreichungsform. Die obere Grenze liegt bei etwa 250 mg, insbesondere 100 mg bzw. 50 mg.

Beispiel 1

Ibandronathaltiger Kern:

Ibandronat-Dosis [mg] in 200 mg-Tablettenkern:	10,0	20,0	50,0
--	------	------	------

Ibandronatfreie Hülle [mg]:

5	Methylhydroxypropylcellulose	5,1425	5,1425	5,1425
	Titandioxid	2,4650	2,4650	2,4650
	Macrogol	1,5000	1,5000	1,5000
	Talkum	0,8925	0,8925	0,8925
	Filmauftrag gesamt	10,0000	10,0000	10,0000

- 10 Das Filmcoating erfolgt in üblichen Apparaten. Coatingbedingungen: Tabletten-Einlage: 140 kg; Zulufttemperatur: 60 °C.

Beispiel 2:

Ibandronathaltiger Kern:

15	Ibandronat-Dosis in 100 mg-Tablettenkern [mg]:	0,1	2,5	5,0
----	--	-----	-----	-----

Ibandronatfreie Hülle [mg]:

	Methylhydroxypropylcellulose	2,057	2,057	2,057
	Titandioxid	0,986	0,986	0,986
	Macrogol	0,600	0,600	0,600
20	Talkum	0,357	0,357	0,357
	Filmauftrag gesamt	4,000	4,000	4,000

Filmcoating in konventionellem 250 l-Drageirkessel. Coatingbedingungen: Tabletten-Einlage 144 kg.

- 25 Beispiel 3:

Ibandronathaltiger Kern:

Ibandronat-Dosis [mg] in 200 mg-Tablettenkern:	10,0	20,0	50,0
---	-------------	-------------	-------------

Ibandronatfreie Hülle [mg]:

	Talkum	2,00	2,00	2,00
5	Lactose	1,40	1,40	1,40
	Methylhydroxypropylcellulose	0,80	0,80	0,80
	Titandioxid	0,80	0,80	0,80
	Macrogol	0,40	0,40	0,40
	Ethylmethylemethacrylat Copolymer *	0,04	0,04	0,04
10	Polysorbat	0,04	0,04	0,04
	Filmauftrag gesamt	5,48	5,48	5,48

* eingesetzt in Form von Eudragit™ NE 30 D als wäßrige Dispersion

Filmcoating in konventionellem 15 l-Dragerkessel.

Coatingbedingungen: Tabletten-Einlage: 13,0 kg.

15

Beispiel 4:**Ibandronathaltiger Kern:**

Ibandronat-Dosis in 74 mg-Tablettenkern [mg]:	20
--	-----------

20 **Ibandronatfreie Hülle [mg]:**

Methylhydroxypropylcellulosephthalat	4,580
Triacetin	1,374
Polysorbat	0,046
Filmauftrag gesamt	6,000

Filmcoating in konventionellem 5 l-Dragierkessel.

Coatingbedingungen: Tabletten-Einlage: 0,25kg.

5 Beispiel 5:

Ibandronathaltiger Kern:

Ibandronat-Dosis [mg] in 86 mg-Tablettenkern: 10

Ibandronatfreie Hülle [mg]:

	Saccharose	37,844
10	Weisser Ton	8,138
	Talkum	1,000
	Macrogol	2,848
	Glucosesirup	2,035
	Titandioxid	1,628
15	Polyvidon	0,407
	Montanglycolwachs	0,100
	Dragierauftrag gesamt	54,000

Dragierung in konventionellem 15 l-Dragierkessel mit Tauchrohr.

20 Beispiel 6:

Ibandronathaltiger Kern:

Ibandronat-Dosis [mg] in 400 mg-Granulat: 20 mg und 50 mg

Ibandronatfreie Hülle [mg]: Hartgelatinesteckkapsel Größe 0, weiß opak.

Die Verkapselung der Arzneimittelmasse erfolgt auf einer Kapselmaschine vom Typ

25 Harro-Höfliger.

Beispiel 7:**Ibandronat in Manteltablette****Ibandronathaltiger Kern:****Endgewicht:** 86 mg5 **Kernformat:** 7 mm Durchmesser, plan, facettiert**Ibandronat-Dosis in Tablettenkern:** 10 mg**Ibandronatfreie Hülle :****Lactose** 270 mg**Mikrokristalline Cellulose:** 90 mg10 **Preßwerkzeug:** 12 mm Durchmesser**Endgewicht Manteltablette:** 446 mg**Das Verpressen erfolgt mittels Handpresse nach konventionellen Verfahren.**

Patentansprüche

1. Orale pharmazeutische Darreichungsform enthaltend Ibandronat oder ein physiologisch verträgliches Salz davon als Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß die Darreichungsform aus einem wirkstoffhaltigen inneren Teil besteht, der von einer wirkstoff-freien Hülle derart umgeben ist, daß eine schnelle Freisetzung des Wirkstoffes erfolgt.
2. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens 30 % der enthaltenen Wirkstoffdosis, bevorzugt aber mindestens 75 %, innerhalb von 2 Stunden, vorzugsweise innerhalb 1 Stunde, besonders bevorzugt innerhalb einer halben Stunde bei Kontakt im wässrigen Medium bei pH 1 bis 7,4 freigesetzt wird.
3. Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der wirkstoffhaltige innere Teil aus Tablette, Kapsel, Granulat, Pellet oder Pulver im Gemisch mit Hilfsstoffen oder als reiner Wirkstoff besteht.
4. Darreichungsform nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoff-freie Hülle ein Film ist, der mindestens einen Bestandteil aus einer der folgenden Stoffgruppen enthält: Cellulose, Cellulosederivate, Dextrine, Stärke und Stärkederivate, Polymere auf Basis sonstiger Kohlehydrate und deren Derivate, natürliche Gummen wie Gummi Arabicum, Xanthane, Alginate, Polyacrylsäure, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, Polyvinylpyrrolidon, Polymethacrylate und deren Derivate (Eudragit[®]), Chitosan und dessen Derivate, Schellack und dessen Derivate, Fette, Wachse.
5. Darreichungsform nach Anspruch 4 enthaltend mindestens eines der folgenden Cellulosederivate: Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylhydroxyethylcellulose, Methylhydroxypropylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Ethylcellulose.

6. Darreichungsform nach Anspruch 4 oder 5 enthaltend Methylhydroxypropylcellulose.
7. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 - 4 enthaltend mindestens ein Polymethacrylat.
- 5 8. Darreichungsform nach Anspruch 7 enthaltend mindestens eines der folgenden Polymethacrylate: kationisches Copolymerisat von Dimethylaminoethylmethacrylat mit neutralen Methacrylsäureestern; Copolymerisat aus Acryl- und Methacrylsäureestern; Copolymerisat von Ethylacrylat und Methylmethacrylat.
- 10 9. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 - 8, wobei die Hülle einen Filmbildner vom Typ der Filmbildner mit magensaftresistenten Eigenschaften darstellt und die Schichtdicke derart dünn ist oder derart beschaffen ist, daß die Bildung die Bildung von Poren erfolgt, so daß im wesentlichen keine magensaftresistenten Eigenschaften einer derartigen Hülle resultieren.
- 15 10. Darreichungsform nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der folgenden Filmbildner eingesetzt wird: anionisches Copolymerisat aus Methacrylsäure und Methylmethacrylat, Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetattrimellitat und Methylhydroxypropylcellulosephthalat, Polyvinylacetatphthalat.
- 20 11. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 - 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Film mindestens einen Weichmacher, Porenbildner, Füllstoff, Farbstoff, Pigment, Antischaummittel, Antiklebemittel enthält.
- 25 12. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 - 11 erhältlich durch Aufbringen der wirkstoff-freien Hülle durch Preßcoating, wobei die aufgebrachte Hülle mindestens einen Bestandteil nach Anspruch 4 -11 enthält oder mindestens einen Bestandteil aus einer der folgenden Gruppen: Kohlehydrate, Zuckeralkohole, anorganische Phosphate, Sulfate, Carbonate.

13. Darreichungsform nach Anspruch 12, die in der Hülle mindestens ein Bindemittel, Füllmittel, Sprengmittel, Fließmittel, Formentrennmittel, Geschmackskorrigenz, Pigment oder Farbstoff enthält.
14. Darreichungsform nach Anspruch 1 - 13 erhältlich durch Aufbringen der wirkstoff-
5 freien Hülle durch Dragierung, wobei die aufgebrachte Hülle mindestens einen Bestandteil nach Anspruch 4 - 11 enthält.
15. Darreichungsform nach Anspruch 14, die mindestens einen der folgenden Bestandteile enthält: Bentonit, Calciumsulfat, Fett, kolloidale Kieselsäure, Magnesiumoxid, Palatinit, Polyethylenglykol, Polyethylenglykolfettsäureester,
10 Wachs.
17. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 - 11 erhältlich durch Aufbringen der wirkstoff-freien Hülle durch Verkapselung, wobei die aufgebrachte Hülle mindestens einen der Bestandteile Gelatine, Stärke oder Cellulosederivate enthält.
18. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 - 17, dadurch gekennzeichnet, daß
15 der wirkstoffhaltige Teil aus fester, flüssiger oder halbfester Zubereitung besteht.
19. Verfahren zur Herstellung einer Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 - 18, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoff-freie Hülle durch Filmcoating, Preßcoating, Dragieren, Verkapseln oder Mikroverkapseln erzeugt wird.
20. Verwendung von Darreichungsformen nach einem der Ansprüche 1 - 18 zur
20 Behandlung von Calciumstoffwechselerkrankungen, insbesondere Osteoporose oder Hypercalcaemie.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/01940

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/66 A61K9/20 A61K9/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 566 535 A (CIBA GEIGY AG) 20 October 1993 (20.10.93), *see claims 1, 3, 11, 12, 20, page 2, lines 26 - 44, and examples 1 - 5*	1,3,4, 11,14, 17-20
X	WO 94 12200 A (MERCK & CO INC ;BECHARD SIMON R (CA); KRAMER KENNETH A (US); KATDA) 9 June 1994 (09.06.94), * see claims 1 and 8, page 6, lines 18 - 23 *	1,3-5, 11,20
X	DE 36 23 397 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 14 January 1988 (14.01.88), * see page 8, lines 12 - 31 *	1-3,11, 17-20
	--- -/-- ---	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- * 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- * 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- * 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- * 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- * 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

* 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

* 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

* 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

* '&' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 July 1997

Date of mailing of the international search report

25.07.97

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (- 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax (- 31-70) 340-3016

Authorized officer

Isert, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 97/01940

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94 26310 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH ;PREIS WALTER (DE); MUESEL BERND (DE); NE) 24 November 1994 (24.11.94), * see claims 1, 15, and page 9, penultimate paragraph * ---	1-20
A	EP 0 550 385 A (CIBA GEIGY AG) 7 July 1993 (07.07.93), * see example 1, claim 6, page 5, lines 30 - 35, page 7, line 46 - page 8, line 20 * ---	1-20
A	WO 95 08331 A (MERCK FROSST CANADA INC ;BECHARD SIMON R (CA)) 30 March 1995 (30.03.95), cited in the application * claims 1 - 2, page 8, line 10 - page 9, line 25 * -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/01940

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0566535 A	20-10-93	AU 3696193 A CA 2093946 A JP 6009408 A NZ 247398 A US 5344825 A ZA 9302613 A	21-10-93 16-10-93 18-01-94 26-07-95 06-09-94 26-10-93
WO 9412200 A	09-06-94	US 5358941 A AU 677264 B AU 5611594 A BG 99663 A CN 1098907 A CZ 9501346 A EP 0690719 A FI 952685 A HU 72645 A JP 8506092 T NO 952184 A NZ 258442 A PL 309245 A SK 73195 A ZA 9308979 A	25-10-94 17-04-97 22-06-94 29-02-96 22-02-95 18-10-95 10-01-96 01-06-95 28-05-96 02-07-96 01-06-95 20-12-96 02-10-95 06-12-95 03-08-94
DE 3623397 A	14-01-88	AU 598279 B AU 7529187 A AU 598569 B AU 7648787 A BG 60839 B CA 1296739 A CA 1305166 A CS 8705157 A DE 3781730 A DK 168629 B WO 8800590 A EP 0252504 A EP 0252505 A ES 2043622 T HK 87093 A IE 60345 B IE 60219 B	21-06-90 14-01-88 28-06-90 10-02-88 30-04-96 03-03-92 14-07-92 12-01-89 22-10-92 09-05-94 28-01-88 13-01-88 13-01-88 01-01-94 03-09-93 29-06-94 15-06-94

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/01940

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3623397 A		JP 8002913 B JP 63023889 A JP 2563954 B JP 1500266 T KR 9610418 B KR 9508997 B LU 88844 A US 4942157 A US 4927814 A ZA 8704877 A	17-01-96 01-02-88 18-12-96 02-02-89 31-07-96 10-08-95 06-01-97 17-07-90 22-05-90 13-01-88
WO 9426310 A	24-11-94	DE 4322057 A DE 9307393 U AT 128 U AT 128363 T AU 4702093 A BR 9307859 A CA 2162470 A CN 1095267 A CZ 9500100 A DE 59300688 D EP 0625355 A EP 0697890 A ES 2065313 T FI 945313 A HU 70214 A JP 8509697 T NO 944405 A NZ 254765 A PL 307133 A SK 4895 A ZA 9306041 A	12-01-95 04-11-93 27-03-95 15-10-95 12-12-94 09-01-96 24-11-94 23-11-94 18-10-95 02-11-95 23-11-94 28-02-96 16-02-95 13-12-94 28-09-95 15-10-96 24-11-94 24-02-97 02-05-95 08-01-97 20-02-95
EP 0550385 A	07-07-93	AU 3019292 A CA 2085713 A JP 5255116 A US 5296475 A	24-06-93 20-06-93 05-10-93 22-03-94
WO 9508331 A	30-03-95	US 5431920 A AU 7735794 A	11-07-95 10-04-95

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 97/01940

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9508331 A		CA 2170537 A	30-03-95
		EP 0720480 A	10-07-96

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/01940

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K31/66 A61K9/20 A61K9/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 566 535 A (CIBA GEIGY AG) 20.Oktober 1993 * siehe Ansprüche 1,3,11,12,20, Seite 2, Zeilen 26-44, und Beispiele 1-5 *	1,3,4, 11,14, 17-20
X	WO 94 12200 A (MERCK & CO INC ;BECHARD SIMON R (CA); KRAMER KENNETH A (US); KATDA) 9.Juni 1994 * siehe Ansprüche 1 und 8 , Seite 6, Zeilen 18-23 *	1,3-5, 11,20
X	DE 36 23 397 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 14.Januar 1988 * siehe Seite 8, Zeilen 12-31 *	1-3,11, 17-20
	--- -/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9.Juli 1997

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25.07.97

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 3818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (- 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (- 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Insert, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/01940

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 94 26310 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH ;PREIS WALTER (DE); MUESEL BERND (DE); NE) 24.November 1994 * siehe Ansprüche 1, 15, und Seite 9, vorletzter Absatz *	1-20
A	--- EP 0 550 385 A (CIBA GEIGY AG) 7.Juli 1993 * siehe Beispiel 1, Anspruch 6, Seite 5, Zeilen 30-35, Seite 7, Zeile 46- Seite 8, Zeile 20 *	1-20
A	--- WO 95 08331 A (MERCK FROSST CANADA INC ;BECHARD SIMON R. (CA)) 30.März 1995 in der Anmeldung erwähnt * Ansprüche 1-2, Seite 8, Zeile 10 - Seite 9, Zeile 25 *	1-20

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/01940

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0566535 A	20-10-93	AU 3696193 A	21-10-93
		CA 2093946 A	16-10-93
		JP 6009408 A	18-01-94
		NZ 247398 A	26-07-95
		US 5344825 A	06-09-94
		ZA 9302613 A	26-10-93

WO 9412200 A	09-06-94	US 5358941 A	25-10-94
		AU 677264 B	17-04-97
		AU 5611594 A	22-06-94
		BG 99663 A	29-02-96
		CN 1098907 A	22-02-95
		CZ 9501346 A	18-10-95
		EP 0690719 A	10-01-96
		FI 952685 A	01-06-95
		HU 72645 A	28-05-96
		JP 8506092 T	02-07-96
		NO 952184 A	01-06-95
		NZ 258442 A	20-12-96
		PL 309245 A	02-10-95
		SK 73195 A	06-12-95
		ZA 9308979 A	03-08-94

DE 3623397 A	14-01-88	AU 598279 B	21-06-90
		AU 7529187 A	14-01-88
		AU 598569 B	28-06-90
		AU 7648787 A	10-02-88
		BG 60839 B	30-04-96
		CA 1296739 A	03-03-92
		CA 1305166 A	14-07-92
		CS 8705157 A	12-01-89
		DE 3781730 A	22-10-92
		DK 168629 B	09-05-94
		WO 8800590 A	28-01-88
		EP 0252504 A	13-01-88
		EP 0252505 A	13-01-88
		ES 2043622 T	01-01-94
		HK 87093 A	03-09-93
		IE 60345 B	29-06-94
		IE 60219 B	15-06-94

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/01940

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 3623397 A		JP 8002913 B	17-01-96
		JP 63023889 A	01-02-88
		JP 2563954 B	18-12-96
		JP 1500266 T	02-02-89
		KR 9610418 B	31-07-96
		KR 9508997 B	10-08-95
		LU 88844 A	06-01-97
		US 4942157 A	17-07-90
		US 4927814 A	22-05-90
		ZA 8704877 A	13-01-88
<hr/>			
WO 9426310 A	24-11-94	DE 4322057 A	12-01-95
		DE 9307393 U	04-11-93
		AT 128 U	27-03-95
		AT 128363 T	15-10-95
		AU 4702093 A	12-12-94
		BR 9307859 A	09-01-96
		CA 2162470 A	24-11-94
		CN 1095267 A	23-11-94
		CZ 9500100 A	18-10-95
		DE 59300688 D	02-11-95
		EP 0625355 A	23-11-94
		EP 0697890 A	28-02-96
		ES 2065313 T	16-02-95
		FI 945313 A	13-12-94
		HU 70214 A	28-09-95
		JP 8509697 T	15-10-96
		NO 944405 A	24-11-94
		NZ 254765 A	24-02-97
		PL 307133 A	02-05-95
		SK 4895 A	08-01-97
		ZA 9306041 A	20-02-95
<hr/>			
EP 0550385 A	07-07-93	AU 3019292 A	24-06-93
		CA 2085713 A	20-06-93
		JP 5255116 A	05-10-93
		US 5296475 A	22-03-94
<hr/>			
WO 9508331 A	30-03-95	US 5431920 A	11-07-95
		AU 7735794 A	10-04-95

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

PCT/EP 97/01940

Formblatt PCT ISA 210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)